



# Yeni Gelişmeler Işığında Transtiretin İlişkili Ailevi Amiloid Polinöropatisi

## *Transthyretin-Related Familial Amyloid Polyneuropathy: In the Light of New Developments*

Arman Çakar, Hacer Durmuş Tekçe, Feza Deymeer, Piraye Oflazer Serdaroğlu, Yeşim G. Parman  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Transtiretin ilişkili ailevi amiloid polinöropatisi (TTR-FAP), vücutta tetramer formda bulunan TTR'nin monomer hale gelerek toksik özellik kazanması ve çeşitli doku ve organlarda birikmesi sonucunda gelişir. TTR genindeki mutasyonlar, proteine amiloidojenik özellik kazandırmakta ve otozomal dominant geçişli hastalığa neden olmaktadır. TTR-FAP tipik olarak otonom tutulumun eşlik ettiği sensorimotor nöropatiye neden olur, ancak farklı mutasyon tipleri arasında ciddi fenotipik farklılık belirtilmiştir. Klinik şüphe halinde genetik ve patolojik inceleme yapılması gerekmektedir. Son 20 yılda, karaciğer transplantasyonu ile başlayan, tetramer stabilizatörlerin ve TTR yapımını baskılayan ilaçların klinik çalışmalarda ciddi etkisinin gösterilmesi ile devam eden süreçte tedavi açısından önemli yol alınmıştır. Hastalığın tanı ve tedavisinde hala bazı belirsizlikler olmakla birlikte, özellikle tedavi alanındaki son gelişmeler ümit vericidir.

**Anahtar Kelimeler:** Amiloidoz, transtiretin, polinöropati, genetik, nöropati

### Abstract

Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) is caused by gain-of-toxic-function of TTR, which dissociates from its native tetramer form to a monomer form and aggregates in several tissues and organs. Mutations in the TTR gene lead to this amyloidogenic transformation and cause autosomal dominant disease. TTR-FAP typically causes sensorimotor FAP accompanied by autonomic involvement, but considerable phenotypic diversity is noted between different mutation types. In the event of clinical suspicion, TTR gene sequencing and pathologic confirmation are the recommended paths to follow. Significant improvement has been achieved in treating the disease over the past 20 years, starting with liver transplantation, followed by tetramer stabilizers and TTR-lowering therapies. Although there are still some uncertainties in diagnosing and treating TTR-FAP, recent advances are promising, especially in the field of treatment.

**Keywords:** Amyloidosis, transthyretin, polyneuropathy, genetics, neuropathy

### Giriş

Yaklaşık 65 yıl önce Corino Andrade'ın (1,2) 37 yaşındaki bir kadında *mal dos pesinos* (ayak hastalığı) olarak tanımlanmasından ardından, günümüze dek genetik, patofizyoloji ve tedavi açısından önemli bir yol katedilen transtiretin ilişkili ailevi amiloid polinöropatisi (TTR-FAP), mutant TTR proteininin, başta periferik sinir hücreleri olmak üzere çeşitli doku ve organlara amiloid fibrilleri olarak çökmesi sonucunda gelişir. Daha önceden prealbümin olarak da isimlendirilen TTR proteini, vitamin A ve

tiroksinin kanda taşınmasından sorumludur. Başlıca karaciğer olmak üzere, koroid pleksus, ince barsak ve retinal pigment epitelinden de sentezlenen protein, 18. kromozom tarafından kodlanmakta ve 127 aminoasit içermektedir. Dört adet monomer birleşerek TTR proteininin tetramer yapısını oluşturur. TTR genindeki mutasyonlar sonucu dengeli yapısını kaybeden protein, çözünemeyen amiloid fibrillerine dönüşür (3). Otozomal dominant kalıtılan hastalığın günümüze dek, 120'den fazla mutasyon tipi tanımlanmıştır (4). Bu mutasyonların dağılımı, coğrafi bölgeye

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Arman Çakar, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 414 20 00/32571 E-posta: armmmaan@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8129-4172

**Geliş Tarihi/Received:** 15.05.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.08.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Nöroloji Derneği  
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

göre değişmekte olup, hastalığın klinik tablosu da mutasyon tipine göre değişkenlik göstermektedir. Tüm dünyada en sık rastlanan mutasyon, 30. pozisyonadaki valin amino asidinin metionin amino asidi ile yer değiştirmesi (Val30Met) sonucunda olup, hastalığın ilk olarak tanımlandığı ülke olan Portekiz'deki mutasyonların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Portekiz haricinde endemik bölgeler olarak kabul edilen İsveç ve Japonya'da da en sık izlenen mutasyon Val30Met olup sözü geçen ülkelerin bazı kesimlerinde, örneğin Portekiz'de prevalansın 1/500 düzeyine kadar çıktığı bilinmektedir (5). Ancak dünyanın geri kalan kısmında mutasyon tiplerinin heterojen olarak dağılımı dikkat çekicidir.

## Tanı, Klinik Seyir ve Ayırıcı Tanı

Hastalığın erken safhalarında klasik yakınmalar, alt ekstremitelerde belirgin duyu kaybı ve nöropatik ağrılardır. Ancak hastalığın ilerlemesi ile motor ve otonom tutulum da tabloya eklenmektedir. Duysal yakınmalar giderek ekstremitelerin proksimal kısımlarına ve hemen sonrasında gövdenin ön yüzüne ilerler (1). Motor tutulum sıklıkla alt ekstremitelerde ortaya çıkar ve üst ekstremitelerde ince işlerin yapılmasında zorluk ile devam eder. Otonom tutulum ise ortostatik hipotansiyon, impotans, nörojenik mesane, diyare ve konstipasyon gibi yakınmalar ile kendini gösterir. Hastalığın ileri safhalarında kilo kaybı ve kaşeksi ile ölümcül hale gelebilir (6).

Nörolojik tutulum haricinde hastalığın seyri esnasında kardiyak, gastrointestinal, üriner sistem, göz ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu görülebilmektedir. Kardiyak tutulum, amiloidojenik TTR'nin ventriküllerde birikmesi sonucu, ventrikül duvarında kalınlaşma ve buna ikincil olarak gelişen diyastolik disfonksiyon ve aritmiler ile karakterizedir. Sistolik disfonksiyon ve düşük ejeksiyon fraksiyonu tabloya genellikle sonradan eklenmektedir (7). Oküler tutulumla ilgili tablolar arasında kimi zaman vitrektomi de gerektirebilen vitroz opasiteler, glokom ve daha nadir olarak göz kuruluğu sayılabilir (8). Üriner sistem tutulumu genellikle hastalığın daha ileri evrelerinde olmakla birlikte, aşikar nefropati ortaya çıkmadan mikroalbuminürinin varlığı böbrek tutulumunun ilk belirtisi olabilir. Böbrek yetmezliği varlığında ise hastalığın prognozu belirgin olarak kötüleşmektedir (9). SSS'de amiloid birikimi başlıca leptomeninksler ve korteksin orta ve küçük çaplı arter ve venlerinin medya ve adventisya tabakasında gözlenmektedir ve hastalığın patolojik, klinik ve özellikle de görüntüleme özellikleri klasik amiloid anjiyopati ile farklılıklar göstermektedir. SSS tutulumu ile giden tablolar arasında, serebral infarkt ve kanamalar, subaraknoid kanamalar, geçici iskemik atak benzeri tablolar ve hidrosefali olmakla birlikte spastik paraparezi, demans, ataksi gibi çok çeşitli tablolar da izlenebilmektedir. Ayrıca daha nadir olarak vokal kord tutulumuna bağlı seste kabalaşma, spinal stenoz, hipotermi de görülebilmektedir (10). Bu genel görünümün haricinde farklı mutasyon tipleri ile hastalığın kliniği belirgin değişiklik göstermektedir. Buna örnek olarak Tyr78Phe mutasyonunda izlenen motor dominant tutulum, Leu58His mutasyonunda izlenen üst ekstremitelerde başlangıçlı klinik ve Glu89Gln mutasyonunda izlenen Karpal Tünel sendromu ile başlangıç verilebilir (6,11). Ayrıca nörolojik tutulumun çok geri planda olduğu, izole kardiyak tutulum ile kendini gösteren Val122Ile mutasyonu ve başlıca leptomeningeal amiloidoza sebep olan Asp18Gly, Ala25Thr, Gly53Glu mutasyonları da

tanımlanmıştır (6,12,13,14). Bu farklılık sadece değişik mutasyon tipleri arasında olmayıp, aynı mutasyona sahip aile fertlerinde de fenotipik farklılıklar izlenebilmektedir (1).

Klinik görünümdeki bu değişkenlik düşünüldüğünde, endemik bölgeler dışında ve aile öyküsünde özellik saptanmayan sporadik olguların tanısının konması zorluk yaratabilir. Bu olgularda ilk yakınmanın ortaya çıkmasından tanının konulmasına dek geçen sürenin 4 yıla kadar uzayabildiği görülmektedir (15). En sık olarak karışabilen tanılar arasında başlıca kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP) olup, sporadik TTR-FAP olgularında ilk olarak KİDP tanısı alan hasta sayısının %50 düzeyinde olabileceği belirtilmiştir (16). Bunun da en önemli sebepleri, hastalıkta gözlenen aksonal hasara ikincil olarak gelişen demiyelinizasyonun elektrofizyolojik olarak KİDP'yi taklit edebilmesi ve TTR-FAP hastalarının beyin omurilik sıvısında protein yüksekliğinin izlenilmesidir (17). Bu olgularda immünolojik tedaviye cevap alınmaması durumunda TTR-FAP akla gelmelidir. Ayrıca hastalık AL-amiloidoz ile de karışabilmektedir. Bunun da en önemli sebebi yaşlı hastalarda sıklıkla izlenebilen monoklonal gammopatinin, amiloidojenik özellik taşıdığı şeklindeki yanlış değerlendirmedir. Uzunluğa bağlı FAP olan hastalarda, eşlik eden otonom tutulum varlığında, bilinen diyabet tanısı yoksa hastalığın akla gelmesi tanı karmaşasının engellenmesi açısından önem taşımaktadır. Bunun dışında tanıyı kuvvetle destekleyecek durumlar şu şekilde sıralanabilir:

- Başlıca ince lif nöropatisi bulguları olan, dokunma duyusunun korunduğu, ağrı ve ısı duyusunda bozulmaların izlendiği uzunluğa bağlı nöropati varlığında,
- Aile öyküsünde nöropatik bulgular ve kalp yetmezliği birlikteliği gösteren hastalarda,
- Belirgin bir nedeni olmayan ve cerrahi sonrasında şikayetlerin tekrarladığı Karpal Tünel sendromu olan erkek hastalarda,
- Ventrikül hipertrofisi olup bilinen hipertansiyonu olmayan hastalarda,
- Gastrointestinal motilite bozukluğu başta olmak üzere açıklanamayan erektil disfonksiyon, nörojenik mesane gibi otonom sistem bozuklukları varlığında,
- Açıklanamayan glokom ve vitroz opasiteler varlığında.

Bu bulgular varlığında tanıyı koymak için, TTR geni sekanslanarak mutasyon saptanabilmektedir. Ancak mutasyonun saptanması hastada amiloidozun klinik olarak varlığını direkt olarak gösteren bir tetkik değildir (18). Benzer şekilde mutasyon saptanmaması da hastada TTR dışındaki amiloidoz varlığını ekarte ettirmez. Bu nedenle tanının histopatolojik olarak kesinleştirilmesi için dokularda amiloid birikiminin gösterilmesi gerekmektedir (Şekil 1). Abdominal deri altı yağ dokusu, dış eti, tükürük bezi ve rektal doku biyopsisi, dokuya ulaşım kolaylığı ve komplikasyon riski açısından, sinir biyopsisine göre öncelikli olarak tercih edilmektedir (19). Hastalığa bağlı gelişen Karpal Tünel sendromu varlığında karpal tünel ligamenti de bu dokulara alternatif olarak tanı koymada yararlı olabilmektedir. En sık olarak uygulanan abdominal yağ dokusu ve tükürük bezi biyopsisinin duyarlılığının, yaklaşık olarak %73-83 arasında olduğu düşünülmektedir (20). Parçalı tutulum izlenebildiğinden biyopsi sonucunun negatif olması da tanıyı tamamen dışlamaz (21).

Tanı kesinleştirildikten sonra hem takip hem de potansiyel tedavi seçeneklerinin seçimi amacıyla hastalık evresinin

belirlenmesi gerekmektedir. Evreleme, özellikle ilaç çalışmalarında objektif faydanın gösterilebilmesi açısından da önemlidir. Bu amaçla en sık kullanılan skorlama sistemleri “FAP evrelemesi” ve “paroksizmal noktürnal dispne (PND) skoru”dur (Tablo 1).

FAP evrelemesi tedavi seçimi açısından önem taşımakta olup hastalık modifiye edici ilaçların evre 3 grubundaki hastalara yararı henüz tartışmalıdır. Hastanın fonksiyonel durumunu gösteren bu iki skorlama sistemi haricinde nöropatinin ağırlığını, muayene ve “Quantitative Sensory Testing” gibi paraklinik değerlendirmeler ile saptayan “Neuropathy Impairment Score” (NIS), “NIS-Lower Limbs” (NIS-LL) ve “Modified NIS+7” (mNIS+7) gibi skorlama sistemleri mevcuttur ve özellikle yeni geliştirilen ilaçların hastalığa etkisini göstermek amacıyla kullanılmaktadır. Bunlar dışında, otonom tutulum için kalp hızı değişkenlik testi, ekokardiyografi, ritm holter incelemesi, serum proBNP düzeyi, oftalmolojik muayene, beden kitle indeksi, üriner ultrasonografi ve rutin kan ve idrar analizinin en az 6 ayda bir yapılması hastalığın ilerleme hızı açısından önemli bir fikir verir (1).

## Tedavi

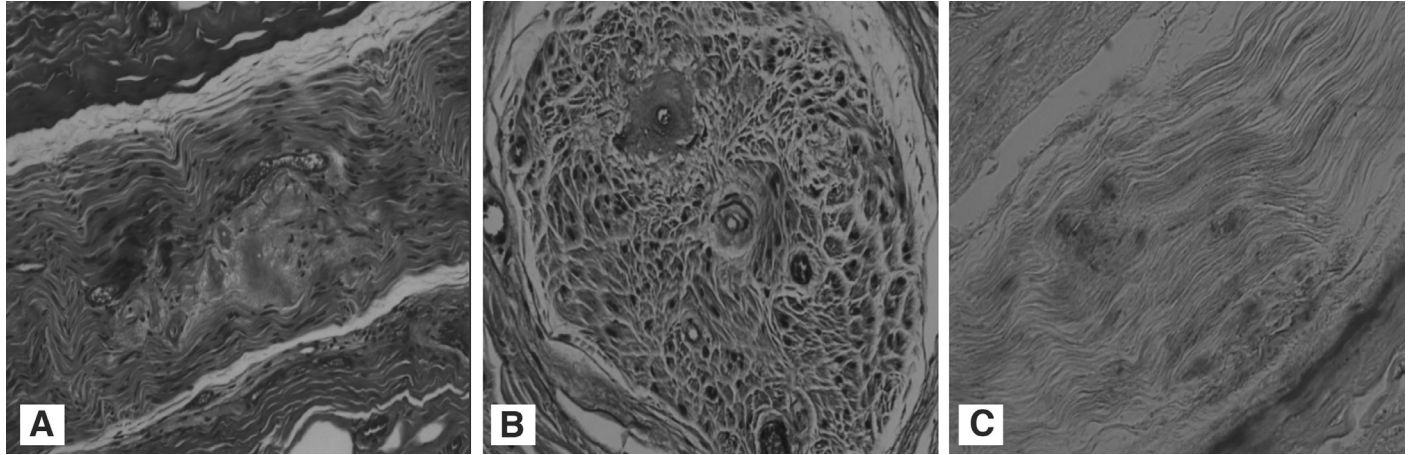
### Semptomatik Tedavi

Son 20 yılda karaciğer transplantasyonu ile başlayan ve hastalık seyrini değiştiren ilaçlar yanında semptomatik tedavinin

de hastanın yaşam kalitesine etkisi halen tartışılmayacak derecede önem taşımaktadır. Tablo 2’de semptomatik tedavide kullanılan ilaç ve yaklaşımlar gösterilmiştir.

### Karaciğer Transplantasyonu

Doksanlı yıllara kadar ölümcül bir hastalık olarak kabul edilen TTR-FAP’ın tedavisinde ilk büyük gelişme ortotopik karaciğer transplantasyonunun hastalığın prognozunda etkili olduğunun gösterilmesidir (22). Yıllar içerisinde 2000’den fazla hastada transplantasyon uygulanmış olup, TTR’nin ana kaynağı olan karaciğerin değişimi sonucunda serumda saptanan TTR düzeyinin %90 düzeyinde azaldığı gösterilmiştir (23). Transplantasyon sonrası beş yıllık sağkalım oranı Val30Met mutasyonu olan hastalarda %90 seviyesindedir ancak diğer mutasyon tiplerinde bu oran yaklaşık %60 düzeyine inmektedir (24). Mutasyon tipi dışında transplantasyon sonrası prognozu değiştiren faktörler arasında yaş, hastalık evresi, otonom disfonksiyon veya kardiyomyopati varlığı ve malnütrisyon sayılabilir. Her ne kadar etkili bir tedavi olsa da donör sayısındaki yetersizlikler, uzun dönem immünsüpresif tedavi gerekliliği ve cerrahi komplikasyonlar bu prosedürün uygulanabilirliğine önemli kısıtlamalar getirmektedir (25). Bir yıllık mortalite %7-25 arasında değişmekle birlikte bunun en önemli nedeni enfeksiyonlar ve hepatik arter trombozudur (26,27). Uzun dönemde lenfoproliferatif hastalıklar ve böbrek yetmezliği



**Şekil 1.** Sinir biyopsisi kesiti. A) Endonöral amiloid birikimi görülmektedir (Hematoxylin&eosin x20), B) Endonöryumda perivasküler amiloid birikimi görülmektedir (Hematoxylin&eosin x20), C) Endonöral amiloid birikimi görülmektedir (Crystal violet x20) (Coşkun Özdemir Nöromüsküler Hastalıklar İnceleme Laboratuvarı’nın arşivinden alınmıştır).

Tablo 1. Transiretin ilişkili ailevi amiloid polinöropatisi evreleme seçenekleri

FAP evrelemesi		PND skoru	
Evre	Semptom	Skor	Semptom
0	Asemtomatik	1	Sadece duysal belirtiler mevcut
1	Semptomatik ancak yardımsız yürüyebiliyor	2	Motor belirtiler mevcut ancak yardımsız yürüyebiliyor
2	Destek ile yürüyebiliyor	3A	Tek yanlı destekle yürüyebiliyor
3	Tekerlekli iskemleye bağımlı	3B	İki yanlı destekle yürüyebiliyor
		4	Tekerlekli iskemleye bağımlı

FAP: Polinöropati, PND: Paroksizmal noktürnal dispne

önemli komplikasyonlar olarak göze çarpsa da, transplantasyon sonrası hastalığın nefrolojik tutulumunun ilerlemesinin durduğuna dair bilgiler de mevcuttur (28,29). SSS ve göz tutulumu ise koroid pleksus ve retinal pigment epitelinde mutant TTR üretimi devam ettiğinden tedaviye dirençlidir (30).

Kimi hastalarda transplantasyon sonrası özellikle kardiyak açıdan hastalık progresyonunun devam etmesi aynı seansta kombine karaciğer ve kalp transplantasyonu yapılması seçeneğini gündeme getirmiştir. Her ne kadar bu prosedür daha riskli gibi görünse de mortalite oranları izole karaciğer transplantasyonu ile benzerlik göstermektedir (31). Ayrıca sadece kardiyomiyopati kliniği gösteren Val122Ile mutasyonu olan bireylerde izole kalp transplantasyonu da uygulanmakta olup 5 yıllık mortalite oranları başka bir neden ile yapılan kalp transplantasyonlu bireyler ile aynıdır (32).

Karaciğer transplantasyonunun bu endikasyonda kullanımının artması sonucunda, doksanlı yılların ortasında TTR-FAP hastalarından alınan karaciğerlerin, kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde donör olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Domino

karaciğer transplantasyonu adı verilen bu prosedürde hastalığın doğal seyri dikkate alınınca, alıcıların 20 ila 30 yıl arasında hastalığı geliştirmesinin olası olduğu ön görülmüştür (33). Ancak uzun dönem takipler ile bu sürenin beklenenden daha kısa olduğu ve kimi hastaların 10 yıl içinde edinilmiş TTR amiloidozu geliştirdiği görülmüştür. Bu hasta grubunda tekrar uygulanan transplantasyonun daha riskli olduğu bilinmekle birlikte, hastalık seyrini değiştirici tedavilerin uygunluğu henüz bilinmemektedir (34).

### Yeni Tedavi Seçenekleri

Karaciğer transplantasyonunun, her ne kadar etkili bir tedavi olsa da ileri evre hastalarda uygulanamaması, Val30Met dışındaki mutasyonlarda faydasının kısıtlı olması ve perioperatif ve postoperatif dönemde önemli riskler taşıması sebebiyle yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Son 10 yılda, hastalık seyrini değiştiren ilaçların gelişmesi ile tedavi bambaşka bir boyut kazanmış olup, halen devam eden birçok ilaç çalışması da mevcuttur. Şu andaki mevcut seçenekler TTR'nin tetramer yapısını koruma ve dolayısıyla amiloidojenik hale gelmesini engelleme ve TTR'nin karaciğerde yapımını baskılamayı hedeflemektedir. Bunun dışında, TTR'ye yönelik monoklonal antikorlar gibi seçeneklerin de ileri dönemlerde gündeme gelmesi beklenmektedir (35).

### Tafamidis

Tafamidis, TTR'nin tetramer yapısını stabilize eden bir ilaç olup, proteinin tiroksin hormonuna bağlandığı yere tutunarak etkisini göstermektedir. Avrupa, Japonya ve Güney Amerika ülkelerinde kullanımı onaylanan tafamidisin *in vitro* etkisinin gözlenmesi üzerine, faz 2 ve faz 3 çalışması yapılmıştır. Fx-005 isimli öncü çalışmada, Val30Met mutasyonuna sahip, evre 1 hastalar 18 ay boyunca izlenmiş ve bu süre içinde NIS-LL'de 2 puandan fazla artış plasebo grubunda, günde 20 miligram tafamidis alan hasta grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (%60-38) (36). Benzer sonuçlar yaşam kalitesi ve beden kitle indeksi açısından da ortaya çıksa da, primer sonlanım noktası olan "intention-to-treat" değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Uzatılmış 12 aylık açık etiketli çalışmada, NIS-LL'deki stabilizasyon devam etmekle birlikte, plasebodan tafamidise geçiş yapan hastalardaki NIS-LL değişikliği de azalmış ve yaşam kalitesi ölçeklerinde iyileşme izlenmiştir (37). Bu çalışmada ve şu ana kadarki tecrübelerde güvenli bir ilaç olduğu görülen tafamidisin yan etkileri, diyare ve üriner sistem enfeksiyonları olarak göze çarpmaktadır. Her ne kadar evre 1 grubundaki hastalarda etkili bir tedavi olarak görülse de Val30Met mutasyonuna sahip, geç dönem hastaların ağırlıklı olduğu bir çalışmada, hastaların %93'ünde NIS ile gösterilen progresyon izlenmiştir (38). Öncü çalışmada Val30Met hastalarında bakılmayan serum TTR düzeyindeki azalma, 21 hastalık, Val30Met dışı mutasyona sahip hastaların dahil edildiği çalışmada %95 oranında izlenmiştir (39).

Tafamidisin nefropatiye olan etkisini araştırma amacıyla tek merkezli, kontrol grubu olmayan toplam 98 hastanın katıldığı bir çalışmada, 12 aylık takip sonunda, yeni gelişen albüminürisi olan hiçbir olgu izlenmediği ve idrar albümin

Tablo 2. Transiretin ilişkili ailevi amiloid polinöropatisi semptomatik tedavi yaklaşımı

Şikayet	Tedavi
Nöropatik ağrı	Pregabalin, gabapentin, amitriptiptilin, duloksetin
Ortostatik hipotansiyon	Fludrokortizon, midodrin, droksidopa, varis çorapları
Diyare	Metaklopramid, loperamid
Karpal Tünel sendromu	Lokal kortikosteroid enjeksiyonu, cerrahi
Aritmiler	Antiarritmik ilaçlar, pacemaker implantasyonu
Kalp yetmezliği	Diüretikler, ACE inhibitörleri
Renal yetmezlik	Hemodiyaliz
Vitröz opasiteler, glokom	Vitrektomi, trabekülotomi
Üriner inkontinans	Betanehol, distigmin
Seksüel disfonksiyon	Sildenafil, tadalafil

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

Tablo 3. Transiretin ilişkili ailevi amiloid polinöropatisi tedavi algoritması

Evre 0	Mutasyon tipi ve hastanın klinik durumuna göre klinik takip
Evre 1	- Tafamidis - Progresyonun devamı halinde karaciğer transplantasyonu veya faz 3 çalışmalarından herhangi biri
Evre 2	- Diflunisal - Faz 3 çalışmalarından herhangi biri
Evre 3	- Kanıtlanmış bir tedavi yok - Destek tedavisi, mümkünse faz 3 ilaç çalışmalarından herhangi biri

kreatinin oranının (İAKO) da sabit kaldığı görülmüştür. Ayrıca daha önceden proteinürisi bilinen (İAKO >300 mg/g) gruptaki hastalarda İAKO'nun düştüğü ve glomerüler filtrasyon hızının sabit kaldığı izlenmiştir. Ancak bu çalışmada kontrol grubunun olmaması nedeniyle tafamidisin nefropatiye olan etkisi net olarak söylenememektedir (40).

Ayrıca, tafamidisin Val122 ile mutasyonuna sahip kardiyak tutulum baskın bireylerdeki etkisini araştırmak amacıyla günde 20 mg ile 80 mg dozlarının karşılaştırıldığı çalışma başlatılmıştır.

### *Diflunisal*

Diflunisal, yaklaşık 40 yıldır ilaç piyasasında olan ve genellikle romatolojik hastalıklarda kullanılan bir non-steroid anti enflamatuvar ilaçtır. *In vitro* çalışmalarda tafamidise benzer şekilde TTR'nin tiroksine bağlanma bölgesi üzerinden etki gösterdiği görülmüştür (41). Bu gelişmeler ışığında 2006 yılında başlatılan faz 3 çalışmasında, ortalama yaşı 59,7 olan toplamda 130 hastaya randomize şekilde 24 ay boyunca plasebo veya günde 2 kez 250 mg diflunisal verilmiştir. Bu çalışmada hastaların yaklaşık %50'si Val30Met dışındaki mutasyonlara sahip bireylerden seçilmiş ve PND skoru daha yüksek olan ileri dönem hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda, NIS+7'deki artış diflunisal grubunda ortalama 8,7 iken plasebo grubunda 25 olarak bulunmuştur (42). Ancak iki yıl boyunca diflunisal alan grupta %42 oranında ilaca devam etmeme görülmüştür. Ayrıca ilacın kardiyak etkileri de aynı çalışmada araştırılmış ve diflunisalin sol ventrikül duvar kalınlığında plaseboya göre herhangi bir azalma sağlamadığı görülmüştür, ancak beyin natriüretik peptid (BNP) değerleri yüksek olan alt grupta diflunisalin plaseboya göre sol ventrikül kalınlığındaki artışı yavaşlattığı görülmüştür. Her ne kadar bu çalışmada ilacı bırakmanın en sık nedeni yetersiz etki olarak ortaya çıksa da daha sonraki çalışmalarda kimi hastalarda trombositopeni, böbrek fonksiyonlarında bozulma, gastrointestinal kanama gibi tablolar görülmüştür. Uzun dönemli, açık etiketli devam eden çalışmada ilacın plasebo grubuna kıyasla olumlu etkisinin 2 yıldan sonra da devam ettiği görülmüştür. Buna karşılık hastaların yavaş da olsa kötüleşmesi ve yan etki profili nedeniyle diflunisalin erken dönem hastaların tedavisindeki yerini belirlemede yeni çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir (43). Ancak ileri evre hastalarda diğer tedavi seçeneklerinin yararı ile ilgili net bir bilgi olmaması nedeniyle diflunisal tedavisinin uygun olabileceği düşünülmektedir.

### *Doksisiklin + Tauroursodeoksikolik Asit (TUDCA)*

Tetrasiklin grubundan bir antibiyotik olan doksisiklin ve bir safra asidi olan TUDCA'nın birleşiminden oluşan molekülün kullanımının *in vitro* ortamda ilgili dokularda amiloid birikimini azalttığı gösterilmiştir (44). Faz 2 çalışmasında günde 2 kez 100 mg dozunda verilen doksisiklin ve 3 kez 250 mg dozunda verilen TUDCA'nın genel olarak güvenli olduğu gösterilmiş ve en sık gözlenen yan etkilerin yüzde kızarma ve doksisikline bağlı dispeptik yakınmalar olduğu saptanmıştır. Biri domino transplantasyon alıcısı olan 20 hastalık bu çalışmanın erken sonuçlarına göre, hastaların bir yıllık sürede nörolojik ve kardiyak açıdan stabil seyrettiği görülmüştür (45).

### *Patisiran (ALN-TTR02)*

Lipid kapsüllü küçük düzenleyici RNA molekülü olan patisiran karaciğerde TTR'nin mRNA'sına bağlanarak, proteinin yapımını durdurmayı hedeflemektedir. Aslında karaciğer transplantasyonu ile benzer bir mekanizma ile etkisini gösteren ilacın, transplantasyona göre farkı hem mutant hem de mutant olmayan, "wild type" TTR sentezini inhibe etmesidir. Bu şekilde transplantasyon sonrasında görülen kardiyak kötüleşmenin en önemli nedeni olarak düşünülen "wild type" TTR birikimi de önlenmiş olmaktadır. Preklinik çalışmalarda patisiran uygulanmasından sonra hem doku hem de serum TTR düzeylerinde belirgin bir azalma izlenmiştir (46). Faz 1 çalışmasında serumdaki TTR düzeyindeki azalma karaciğer transplantasyonu yapılan bireylerle neredeyse eşdeğer olarak %94 düzeyinde saptanmıştır (47). Ayrıca infüzyon yeri reaksiyonları haricinde belirgin bir yan etki izlenmemiştir. Bunun üzerine evre 1 ve evre 2 hastaların dahil edildiği 29 hasta ile faz 2 çalışması başlatılmıştır ve 0,3 mg/kg dozunda 3 haftada bir intravenöz yolla uygulanan patisiran alan hastalarda serum TTR düzeyinde ortalama %87 azalma olduğu gösterilmiştir. Daha sonra açık etiketli olarak çalışma devam etmiş olup yaş ortalaması 64 olan (29-77 arasında) 27 hastada, 12 ay sonunda mNIS+7 değerinde ortalama 2,5 puanlık bir azalma izlenmiştir. Bu oran hastalığın doğal seyrinde tahmini olarak 10-18 puanlık artış ile kıyaslanınca, biyokimyasal iyilik halinin kliniğe de yansıdığını düşündürmüştür. En sık görülen yan etkiler ise infüzyon yeri reaksiyonları, nazofarenjit ve flushing olup, ilaç bırakmaya neden olacak herhangi bir ciddi yan etki görülmemiştir (48). Bu çalışmaların verdiği cesaret verici bilgiler ışığında patisiranın 18 ay sürecek, kliniğimizin de dahil olduğu çok merkezli, faz 3 çalışması (APOLLO) başlatılmış olup şu anda devam etmektedir.

Ayrıca patisiranın N-asetilgalaktozamin ile konjuge edilmiş, subkutan uygulanan formu olan revusiranın da kardiyak tutulum ile giden TTR ilişkili amiloidoz hastalarında kullanımı amacıyla, faz 3 çalışması (ENDEAVOUR) başlatılmıştır (49). 500 miligram revusiranın ilk 5 gün boyunca her gün daha sonra haftada bir subkutan uygulanan hastalar ile plasebo grubunun karşılaştırılacağı çalışmada öncelikli olarak 6 dakika yürüme uzaklığı ve serum TTR'deki değişim incelenecektir.

### *ISIS-Transiretin<sub>Rx</sub>*

Birantisensoligonükleotid olan ISIS-TTR<sub>Rx</sub>, etkisini mRNA'ya translasyonu uğramayan 3' bölgesinden bağlanıp, RNAaz aracılığı ile yıkımını tetikleyerek göstermektedir (50). Ile84Ser mutasyonu taşıyan transgenik farelerde yapılan çalışmalarda ISIS-TTR<sub>Rx</sub>'in serum TTR düzeyini %80 oranında azalttığı gösterilmiştir (51). Bunun üzerine yapılan faz 1 çalışmasında subkutan olarak uygulanmış ve enjeksiyon bölgesinde ağrı ve somnolans gibi hafif yan etkiler dışında güvenli olduğu görülmüştür. İlk hafta 3 gün 300 mg, takip eden haftalarda ise haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanan ISIS-TTR<sub>Rx</sub> ile plasebonun karşılaştırıldığı faz 3 çalışması (NCT02175004) henüz devam etmekte olup iki grup arasında 65 hafta sonunda mNIS+7 ve yaşam kalitesi ölçeği, temel olarak karşılaştırılacak parametrelerdir.

İlacın intraventriküler uygulanması sonucunda, transgenik farelerin koroid pleksus dokusunda TTR'nin azalığının

gösterilmesi, ilacın henüz herhangi bir ilacın etkili olmadığı leptomeningeal amiloidozda da kullanılabileceği konusunda ümit vermiş olup, şu anda bu endikasyonda yürütülen bir çalışma bulunmamaktadır (52).

### Tedavi Planı

Son yıllarda çok hızlı bir şekilde gelişen TTR-FAP tedavisinde seçeneklerin artması sebebiyle, bir algoritma gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle 2015 yılının sonlarında Avrupa'daki merkezlerce ortak bir konsensusa varılmıştır (Tablo 3). Buna göre;

- Asemptomatik mutasyonlu bireylerde, mutasyon tipi ve hastanın yaşına göre takip süresinin belirlenmesi,
- Evre 1 hastalarda, ülkeye göre değişmekle birlikte verilebiliyorsa tafamidis, verilemiyorsa diflunisalin tercih edilmesi, progresyon devam ederse ve kontrendikasyon yoksa karaciğer transplantasyonu yapılması, yapılamıyorsa hastanın ilaç çalışmalarından birine dahil edilmesi,
- Evre 2 hastalarda, ilaç çalışmalarından biri veya diflunisalin tercih edilmesi,
- Evre 3 hastalarda ise herhangi bir kanıtlanmış tedavi olmasa da ilaç çalışması seçeneğinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Bu gruplar haricinde ciddi nefropatisi olan hastalarda aynı seansta karaciğer ve böbrek transplantasyonu, ciddi kalp tutulumu olan hastalarda ise eşzamanlı kalp ve karaciğer transplantasyonu önerilmiştir (53).

### Sonuç

TTR-FAP, nadir fakat hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Gelişen tedavi seçenekleri gelecek için ümit vermekte olup, mevcut tedavi seçeneklerinin etkisi açısından erken tanı ve tedavinin başlatılması önem taşımaktadır. Hastalığın nörologlar kadar kardiyologlar, nefrologlar hatta oftalmologlar tarafından da tanınması mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltacaktır.

### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Ç., H.D.T., F.D., P.O.S., Y.G.P., Konsept: A.Ç., H.D.T., Y.G.P., Dizayn: A.Ç., H.D.T., Y.G.P., Veri Toplama veya İşleme: A.Ç., H.D.T., F.D., P.O.S., Y.G.P., Analiz veya Yorumlama: A.Ç., H.D.T., Y.G.P., Literatür Arama: A.Ç., H.D.T., Y.G.P., Yazan: A.Ç., H.D.T., Y.G.P.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Plante-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
2. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-427.

3. Adams D, Theaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP neuropathy and emerging treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:435.
4. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007;36:411-423.
5. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005;62:1057-1062.
6. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, Ikeda S. Familial Transthyretin Amyloidosis. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *Gene Reviews(R): Seattle (WA)*, 1993.
7. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:1286-1300.
8. Rousseau A, Kaswin G, Adams D, Cauquil C, Theaudin M, Mincheva Z, M'Garrech M, Labetoulle M, Barreau E. Ocular involvement in familial amyloid polyneuropathy. *J Fr Ophtalmol* 2013;36:779-788.
9. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1337-1346.
10. Durmuş-Tekçe H, Matur Z, Mert Atmaca M, Poda M, Çakar A, Hıdır Ulaş Ü, Oflazer-Serdaroğlu P, Deymeer F, Parman YG. Genotypic and phenotypic presentation of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Turkey. *Neuromuscul Disord* 2016;26:441-446.
11. Riboldi G, Del Bo R, Ranieri M, Magri F, Sciacco M, Moggio M, Bresolin N, Corti S, Comi GP. Tyr78Phe Transthyretin Mutation with Predominant Motor Neuropathy as the Initial Presentation. *Case Rep Neurol* 2011;3:62-68.
12. Yamashita T, Hamidi Asl K, Yazaki M, Benson MD. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid* 2005;12:127-130.
13. Ellie E, Camou F, Vital A, Rummens C, Grateau G, Delpech M, Valleix S. Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with a new transthyretin variant (Gly53Glu). *Neurology* 2001;57:135-137.
14. Parman Y, Adams D, Obici L, Galan L, Guergueltcheva V, Suhr OB, Coelho T; European Network for TTR-FAP (ATTReNET). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol* 2016;29(Suppl 1):3-13.
15. Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, Zarus C, Lacroix C, Adams D, Said G. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007;69:693-698.
16. Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, Sobue G. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* 2011;18:53-62.
17. Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, Amass L. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21:5-9.
18. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, Kyriakides T; European Network for European Network for TTR-FAP (ATTReNET). Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol* 2016;29(Suppl 1):27-35.
19. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1036-1043.
20. Van G, Hazenberg BP, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006;54:2015-2021.
21. Simmons Z, Blaivas M, Aguilera AJ, Feldman EL, Bromberg MB, Towfighi J. Low diagnostic yield of sural nerve biopsy in patients with peripheral neuropathy and primary amyloidosis. *J Neurol Sci* 1993;120:60-63.
22. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG; Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004;77:64-71.
23. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Söderdahl G, Wikström L, Ando Y, Suhr OB, Ericzon BG. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007;7:2597-2604.

24. Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver Transpl* 2015;21:282-292.
25. Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG, FAPWTR. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid* 2011;18(Suppl 1):193-195.
26. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6:129-139.
27. Bispo M, Marcelino P, Freire A, Martins A, Mourao L, Barroso E. High incidence of thrombotic complications early after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Transpl Int* 2009;22:165-171.
28. Nowak G, Suhr OB, Wikström L, Wilczek H, Ericzon BG. The long-term impact of liver transplantation on kidney function in familial amyloidotic polyneuropathy patients. *Transpl Int* 2005;18:111-115.
29. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariegos G, Green M, Eghtesad B, Marsh W, Cacciarelli T, Fontes P, Abu-Elmagd K, Sindhi R, Demetris J, Fung J. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg* 2002;236:429-436.
30. Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, Higashikata T, Koyama J, Higuchi K, Harihara Y, Baba S, Kametani F, Ikeda S. Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;274:702-706.
31. Nelson LM, Penning L, Sander K, Hansen PB, Villadsen GE, Rasmussen A, Gustafsson F. Long-term outcome in patients treated with combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic cardiomyopathy. *Clin Transplant* 2013;27:203-209.
32. Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, Banner NR. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1142-1153.
33. Schmidt HH, Nashan B, Pröpsting MJ, Nakazato M, Flemming P, Kubicka S, Böker K, Pichlmayr R, Manns MP. Familial Amyloidotic Polyneuropathy: domino liver transplantation. *J Hepatol* 1999;30:293-298.
34. Zarrinpar A, Hong JC. What is the prognosis after retransplantation of the liver? *Adv Surg* 2012;46:87-100.
35. Obayashi K, Tasaki M, Jono H, Ueda M, Shinriki S, Misumi Y, Yamashita T, Oshima T, Nakamura T, Ikemizu S, Anan I, Suhr O, Ando Y. Impact of antibodies against amyloidogenic transthyretin (ATTR) on phenotypes of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) ATTR Val30Methionine. *Clin Chim Acta* 2013;419:127-131.
36. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceicao IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudiniere R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785-792.
37. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Plante-Bordeneuve V, Suhr OB, Conceicao I, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudiniere R, Chan J, Packman J, Grogan DR. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013;260:2802-2814.
38. Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D; French Network for FAP(CORNAMY). Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2013;20:1539-1545.
39. Merlini G, Plante-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, Packman J, Tripp T, Grogan DR. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:1011-1020.
40. Öztürk C, Erdoğan A, Durmuş M, Uğur AL, Kılıçarslan FA, Erden I. Highly soluble 3,4-(dimethoxyphenylthio) substituted phthalocyanines: synthesis, photophysical and photochemical studies. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2012;86:423-431.
41. Miller SR, Sekijima Y, Kelly JW. Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. *Lab Invest* 2004;84:545-552.
42. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, Heneghan MA, Gorevic PD, Litchy WJ, Wiesman JF, Nordh E, Corato M, Lozza A, Cortese A, Robinson-Papp J, Colton T, Rybin DV, Bisbee AB, Ando Y, Ikeda S, Seldin DC, Merlini G, Skinner M, Kelly JW, Dyck PJ; Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-2667.
43. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Ikeda S. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid* 2015;22:79-83.
44. Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, Merlini G, Saraiva MJ. Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *J Transl Med* 2010;8:74.
45. Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, Perlini S, Saraiva MJ, Merlini G. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid* 2012;19(Suppl 1):34-36.
46. Butler JS, Chan A, Costelha S, Fishman S, Willoughby JL, Borland TD, Milstein S, Foster DJ, Goncalves P, Chen Q, Qin J, Bettencourt BR, Sah DW, Alvarez R, Rajeev KG, Manoharan M, Fitzgerald K, Meyers RE, Nochur SV, Saraiva MJ, Zimmermann TS. Preclinical evaluation of RNAi as a treatment for transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:109-118.
47. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, Perez J, Chiesa J, Warrington S, Tranter E, Munisamy M, Falzone R, Harrop J, Cehelsky J, Bettencourt BR, Geissler M, Butler JS, Sehgal A, Meyers RE, Chen Q, Borland T, Hutabarat RM, Clausen VA, Alvarez R, Fitzgerald K, Gamba-Vitalo C, Nochur SV, Vaishnav AK, Sah DW, Gollob JA, Suhr OB. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013;369:819-829.
48. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, Schmidt H, Waddington-Cruz M, Campistol JM, Bettencourt BR, Vaishnav A, Gollob J, Adams D. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:109.
49. Nair JK, Willoughby JL, Chan A, Charisse K, Alam MR, Wang Q, Hoekstra M, Kandasamy P, Kel'in AV, Milstein S, Taneja N, O'Shea J, Shaikh S, Zhang L, van der Sluis RJ, Jung ME, Akinc A, Hutabarat R, Kuchimanchi S, Fitzgerald K, Zimmermann T, van Berkel TJ, Maier MA, Rajeev KG, Manoharan M. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc* 2014;136:16958-16961.
50. Benson MD, Kluge-Beckerman B, Zeldenrust SR, Siesky AM, Bodenmiller DM, Showalter AD, Sloop KW. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides. *Muscle Nerve* 2006;33:609-618.
51. Ackermann EJ, Guo S, Booten S, Alvarado L, Benson M, Hughes S, Monia BP. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. *Amyloid* 2012;19(Suppl 1):43-44.
52. Benson MD, Smith RA, Hung G, Kluge-Beckerman B, Showalter AD, Sloop KW, Monia BP. Suppression of choroid plexus transthyretin levels by antisense oligonucleotide treatment. *Amyloid* 2010;17:43-49.
53. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T; European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29(Suppl 1):14-26.